Experimentelle Beiträge

zur Lehre von der

Cystinurie und der Schwefel-Ausscheidung im Harne.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOCTORWÜRDE IN DER MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG

VON

EDWIN ELLEN GOLDMANN

APPROB. ARZT

AUS

BURGHERSDORP (DISTRICT ALBERT) CAPE-COLONY.

FREIBURG IN BADEN

UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI VON H. M. POPPEN & SOHN.

1887.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550827_0165

Die Lehre vom Stoffwechsel des Schwefels hat eine wesentliche Erweiterung erfahren einerseits durch die Entdeckung der Aetherschwefelsäuren, anderseits durch die Feststellung der Beziehungen des Cystins zu den nach Darreichung von Chlor-, Brom- und Jodbenzol im Harne auftretenden Mercaptursäuren.

Von jeher erblickte man im Cystin auf Grund seines Stickstoff- und Schwefelgehaltes ein Zersetzungsprodukt des Eiweisses; nur blieb es immer räthselhaft, wie es entstand, wo es gebildet wurde und warum es in seltenen Fällen im Harne zur Ausscheidung gelang.

Ausser in den Nieren, in denen von Cloetta Spuren von Cystin gefunden worden sind, hat man es in allen übrigen Organen und Gewebssäften vermisst. Dagegen ist seine Ausscheidung in Harnconcrementen und auch in Lösung im Harne öfters zur Beobachtung beim Menschen gelangt und dieser Befund stets als pathologisch gedeutet worden; obwohl die klinischen Erscheinungen der Cystinurie als solcher sehr unbestimmt und wechselnd waren. In der Mehrzahl der berichteten Fälle war eine auffällige Störung des Allgemeinbefindens gar nicht zu constatiren.

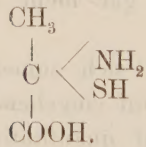
Durch äussere Verhältnisse sah man sich zumeist gezwungen, das Studium der Cystinurie auf eingehende Analysen des Harnes zu beschränken, auf quantitative Bestimmungen des Cystins, auf ähnliche Bestimmungen der übrigen Umwandlungsprodukte des Stoffwechsels, wie Harnstoff, Harnsäure u. s. w. und endlich auf eine Vergleichung der gegenseitigen Ausscheidungsverhältnisse. Dieser Umstand mag es wohl erklären, dass so ver-

schiedene, zum Theil sich widersprechende Angaben in der Litteratur verzeichnet sind.

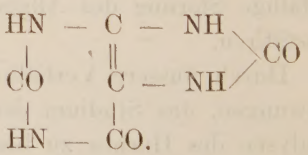
Vor Allem glaube ich darauf hinweisen zu müssen, dass in keinem der beobachteten Fälle von Cystinurie der Thatsache der ungleichmässigen Ernährung an den verschiedenen Beobachtungstagen genügend Rechnung getragen worden ist.

Die bald zu beschreibenden Versuche am Hunde werden diesen Einwurf näher beleuchten. Ferner stand den Beobachtern kein Fall zu Gebote, in dem sie die Verhältnisse des Stoffwechsels an Cystin freien Tagen mit denen an Cystintagen hätten vergleichen können.

Um aus der grossen Zahl der widersprechenden Angaben nur einige, den vorliegenden Gegenstand berührende hervorzuheben, möchte ich nur vorübergehend erwähnen, dass man zunächst das Auftreten des Cystin's mit einem fast vollständigen Schwinden der Harnsäure im Harn bei Cystinurie gleichzeitig beobachtete und diese beiden Erscheinungen in genetischen Zusammenhang brachte. Die Erklärung hierfür glaubte man in der chemischen Constitution der Harnsäure zu finden, indem man sich vorstellte, dass durch den Eintritt von Schwefelwasserstoff in die, drei Kohlenstoffatome enthaltende Gruppe der Harnsäure, eine einfache Bindung der zwei, in doppelter Bindung befindlichen Kohlenstoffatome bewerkstelligt werde.



Cystein (Baumann [1]).



Harnsäure (Fischer [2]).

[1]) Baumann. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. VIII. S. 302.

[2]) Fischer. Berichte der deut. chem. Gesellschaft. Bd. XVII. S. 1776.

So Niemann [1]) und in Uebereinstimmung mit ihm auch ältere Beobachter wie Beale [2]); doch sind ihre Angaben widerlegt worden durch sorgfältige Analysen von Loebisch [3]) und Ebstein [4]) und neuerdings von Stadthagen [5]).

Keiner dieser Forscher fand die Harnsäureproduction vermindert. Die vermeintliche Beziehung zum Harnstoff übergehe ich und begnüge mich festzustellen, dass von einer Verminderung der Harnstoffausscheidung niemals mit Sicherheit berichtet wird.

Wichtiger ist der Vergleich der Cystinausscheidung mit der gleichzeitigen Schwefelsäureausscheidung, die übereinstimmend von Niemann [6]) und Ebstein als parallel laufend dargestellt wurden. Es sollte mit der Zunahme des Cystin's im Harne auch eine solche der Schwefelsäure Hand in Hand gehen und umgekehrt.

Abgesehen davon, dass die Zahlen von Ebstein mehr gegen einen solchen Parallelismus sprechen, liegen anderseits Beobachtungen von Loebisch [7]) vor, aus denen er selbst keinen Schluss zieht, die aber deutlich zeigen, dass eher eine Verminderung der Schwefelsäure statthat bei vermehrter Cystinbildung. Aus der Ebstein'schen Reihe führe ich nur folgende Zahlen an:

bei 0,924 gr Schwefelsäure — 0,134 gr Cystin
„ 1,363 „ „ „ — 0,1134 „ „

Allein es genügt nicht, nur die absoluten Mengen von Schwefelsäure und Cystin mit einander zu vergleichen, sondern zur genauen Einsicht bedarf es des Vergleiches der Gesammtbildung des Schwefels.

---

[1]) Niemann. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. XVIII. S. 232.

[2]) Beale. Urine, urinary deposits and calculi. London 1864.

[3]) Loebisch. Liebig's Annalen. Bd. 182. S. 231.

[4]) Ebstein. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 23. S. 138.

[5]) Stadthagen. Virchow's Archiv. Bd. 100. S. 435.

[6]) Niemann l. c.

[7]) Loebisch l. c.

Bei allen bisherigen Beobachtungen wird in erster Linie vermisst eine gleichzeitige Bestimmung des gesammten „nicht oxydirten“ (Voit[1]) Schwefels im Harne neben der Cystinbestimmung, ein Mangel, dessen Bedeutung erst in der neuesten Zeit von Stadthagen[2] richtig erkannt wurde; Stadthagen war auch der erste, welcher diese Lücke bei einem von ihm beobachteten Falle von Cystinurie beseitigte.

Bemerkenswerth bleibt, dass alle erwähnten Autoren eine verminderte Ausscheidung des oxydirten Schwefels während der Cystinurie angeben. —

Endlich bliebe noch zu erwähnen, dass Marowsky,[3]) anknüpfend an einen Fall von Acolie und gleichzeitiger Cystinurie das Cystin in Beziehung zum Taurin gebracht hat. Er erblickte im Cystin eine Vorstufe des Taurin und glaubte aus seinen Beobachtungen schliessen zu können, dass Cystin vicariirend für das Taurin eintrete.

Mit Recht hat Niemann[4]) hiergegen eingewandt, dass in dem Falle von Marowsky andere Gallenbestandtheile im Harne fehlten und dass die Acolie dauernd war, während die Cystinurie nur intermittirend auftrat.

Ein ganz neues Licht ist auf die ganze Frage der Cystinurie geworfen worden durch die Untersuchungen von Baumann und Preusse[5]) über die synthetischen Vorgänge im Thierkörper unter der Einwirkung von Chlor- und Brombenzol. Die entsprechenden Verhältnisse nach Darreichung von Jodbenzol sind von Schmitz[6]) klargelegt worden.

---

[1]) Voit u. Bischoff. Gesetze der Ernährg. des Fleischfressers. 1860. S. 279.

[2]) Stadthagen l. c.

[3]) Marowsky. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. IV. S. 449.

[4]) Niemann l. c.

[5]) Baumann und Preusse. Ber. der deut. chem. Gesellschaft. Bd. XII. S. 806.

[6]) Jodphenylmercaptursäure. Inauguraldissertation Freiburg.

Es erscheinen im Harne schwefelhaltige mit dem chlorirten, bromirten und jodirten Benzolreste gepaarte, die Polarisationsebene des Lichtes stark nach links drehende Säuren, die von Baumann[1]) Mercaptursäuren genannt worden sind, weil sie beim Kochen mit Alkalien Mercaptane abspalten.

Die weiteren Untersuchungen von Baumann[2]) haben gelehrt, dass die Mercaptursäuren von der Amido-thio-Milchsäure oder dem Cystëine abzuleiten sind. Sie stellen die Acetylverbindungen des durch einen Phenylrest substituirten Cystëin's dar, zu welchem sie in ähnlicher Beziehung stehen, wie die Hippursäure zum Glycocoll. Das Cystin[3]) selbst ist das Disulphid der Amido-thio-Milchsäure, die schon an der Luft zu jenem Körper oxydirt. —

Somit war die Möglichkeit gegeben, wie Baumann und Preusse[4]) vor Jahren bemerkten, die Cystinurie experimentell hervorzurufen und die Verhältnisse der Schwefel-Ausfuhr dabei genau zu controlliren, das um so wichtiger erschien, als im Lichte der neuen Thatsachen das Cystëin sich als ein intermediäres Produkt des Stoffwechsels erwies, dessen weitere Zersetzung durch die Paarung mit dem Benzolreste verhütet wurde. —

Auf Anregung des Herrn Professor Baumann unterzog ich mich dieser Aufgabe und richtete meine Aufmerksamkeit darauf, zu bestimmen, ob das Cystëin normaler Weise in Schwefelsäure übergeführt wurde, oder ob es durch seine Zersetzung das Material zu dem von Voit[5])

---

[1]) Baumann u. Preusse l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V, S. 309.

[2]) Baumann, Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. VIII, S. 296.

[3]) Baumann l. c. vergl. auch Külz., Zeitschr. f. Biologie, Bd. XX., S. 1.

[4]) Baumann und Preusse, Zeitschr, f. physiol. Chemie, Bd. V., S. 340.

[5]) Voit l. c.

als „nicht oxydirt“, von Salkowski [1]) als „neutral“ bezeichneten Schwefels lieferte.

Es stand zu erwarten, dass, wenn das erste der Fall sei, die relative Menge des oxydirten Schwefels während der Cystinurie abnehme.

War jedoch die Ansicht der früheren Autoren die richtige, dass Cystin und Schwefelsäure in keinem wechselseitigen Verhältnisse ständen, unabhängig von einander gebildet würden, so durfte das Verhältniss der Ausscheidung von oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel nicht wesentlich geändert werden.

Von vornherein machten die letztere Vermuthung recht unwahrscheinlich die Angaben von Loebisch [2]), der zuweilen Mengen von Cystin im Harne fand (o, 5 gr. pro die), dessen Schwefelgehalt die Menge des normal als oxydirter Schwefel ausgeschiedenen Schwefels übertrifft. —

Ehe ich auf die Beschreibung meiner Versuche eingehe, möchte ich nur bemerken, dass die beiden Hauptabschnitte dieser Arbeit zu verschiedenen Zeiten entstanden sind, was angesichts der zuletzt gemachten Beobachtungen hervorzuheben nöthig erscheint.

I.

Ueber die Ausscheidung von oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel im Harn.

Die Bestimmungen des Schwefels waren die üblichen. Der oxydirte Schwefel wurde als Gesammtschwefelsäure bestimmt, der nicht oxydirte Schwefel durch Schmelzen mit Salpeter und Aetzkali in je 20cc. Harn. Die Ausführung geschah nach bekannten Methoden; es wurde

[1]) Salkowski Virchows Archiv, Bd. 58, S. 472.

[2]) Loebisch l. c.

stets darauf geachtet, dass aus der Lösung der Schmelze vor dem Fällen mit $BaCl_2$, alle Salpetersäure entfernt war.

Selbstverständlich kamen nur Schwefel freie Reagentien in Anwendung.

Das Versuchsthier war ein Hund von mittlerer Grösse.

Ehe ich an die Verhältnisse der Cystinurie herangehen konnte, musste ich eine vorbereitende Untersuchung über die Bedingungen der normalen Ausscheidung von oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel unternehmen und das normale Verhältniss dieser beiden Formen der Schwefelausscheidung für das betreffende Thier feststellen.

Was zunächst den nicht oxydirten Schwefel betrifft, so ist die Kenntniss seiner Componenten noch recht dunkel. Zu ihm gehörig sind von Gescheidlen [1]) Rhodanverbindungen, von Salkowski [2]) Taurin und Taurocarbaminsäure, von Schulzen [3]) Sulfamidosarcosin im normalen Harn gerechnet worden; ihre Menge ist jedoch zu gering, als dass man sie zur Deckung des nicht oxydirten Schwefels heranziehen könnte. Die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Schwefels ist ziemlich wechselnd; nicht nur ist seine relative Menge eine verschiedene bei verschiedenen Thieren, auch seine absolute Menge schwankt erheblich bei veränderten Nahrungsverhältnissen. Hiervon konnte ich mich bei den ersten, mehr versuchsweise gemachten, Bestimmungen überzeugen, während der Hund mit wechselnden Mengen von Küchenabfällen ernährt wurde. Schon Kunkel [4]) hat auf dieses Verhältniss hingewiesen. Er fand, dass mit Aenderung der Quantität einer gleichartigen Nahrung das Verhältniss von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel gleich bleibt, durch Aenderung der Qualität, dasselbe ein anderes wurde.

---

[1]) Gescheidlen. Pflüger's Archiv Bd. XIV, S. 401.

[2]) Salkowski. Virchow's Archiv Bd. 58, S. 460.

[3]) Schulzen. Berl. chem. Ber. Bd. V, S. 578.

[4]) Kunkel. Pflüger's Archiv. Bd. XIV, S. 344.

Tab. I.

Datum	Harnmenge	Oxydirter Schwefel [2] (A)	Nicht oxydirter Schwefel (B)	Gesammt-Schwefel	Verhältniss A : B.
1884					
8. Aug.	20 cc	0.012 gr.	0.005 gr.	0.017 gr.	1 : 0.42
9. „	20 cc	0.0115 „	0.0037 „	0.0152 „	1 : 0.32
14. „	20 cc	0.0115 „	0.0040 „	0.0155 „	1 : 0.35
19. „	20 cc	0.0096 „	0.0019 „	0.0115 „	1 : 0,2

Oxydirter Schwefel = Schwefelsäure u. Aetherschwefelsäure

Hierauf wurde eine gleichmässige Ernährung eingeführt, wobei sich der Hund stets wohl befand; es wurden ihm täglich zwei Pfund des käuflichen Hunde-Zwieback's und $^1/_2$ Liter Wasser gereicht.

Der Durchschnitt von sieben in der Tabelle II. angegebenen Analysen ergab das Verhältniss von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel gleich 1 : 0.38.

Tab. II.

Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	Oxydirter Schwefel (A)	Nicht-oxydirter Schwefel B)	Gesammt-Schwefel	Verhältniss A : B
1884						
2.Sept.	220 cc	1.042	0.2357 gr.	0.0816 gr.	0.3173 gr.	1 : 0.346
5. „	150 cc	1.046	0.1663 „	0.0582 „	0.2245 „	1 : 0.35
6. „	254 cc	1.043	0.238 „	0.1074 „	0.3454 „	1 : 0.451
7. „	153 cc	1.048	0.1837 „	0.0693 „	0.253 „	1 : 0.377
8. „	153 cc	1.048	0.1837 „	0.0693 „	0.253 „	1 : 0.377
9. „	234 cc	1.044	0.2414 „	0.0928 „	0.3342 „	1 : 0.384
10. „	184 cc	1.045	0.2103 „	0.0723 „	0.2826 „	1 : 0.344
Mittel-Werthe	193 cc	—	0.2084 gr.	0.0787 gr.	0.2871 gr.	1 : 0.38

Genau das gleiche Verhältniss fand auch Salkowski [1] bei Hunden.

Kunkel's [2], sowie Voit's [3] Zahlen fallen etwas höher aus; das von ihnen bestimmte Verhältniss ist: 1 : 0,47 — 1 : 0,5.

[1] Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. 58, S. 460.

[2] Kunkel, Pflüger's Archiv, Bd. XIV, S. 344.

[3] Voit l. c.

Der Unterschied der beiden Angaben liegt jedenfalls begründet in der verschiedenen Ernährung der Hunde. Weiter unten werde ich Verhältnisszahlen mittheilen können, die von einem mit ausschliesslicher Fleischkost ernährten Hunde stammen und mit den Kunkelschen übereinstimmen.

Gerade die Fleischnahrung scheint von grossem Einfluss auf die Ausscheidung des nicht oxydirten Schwefels zu sein. Wenigstens deuten darauf hin die beim Menschen und Pflanzenfressern gemachten Bestimmungen. Bei ihnen ist die relative Ausscheidung von nicht oxydirtem Schwefel erheblich niedriger als beim reinen Fleischfresser. Für Kaninchen hat Salkowski [1]) das Verhältniss gleich 1 : 0,238 bestimmt. Seine sowie die neuerdings von Stadthagen gemachten Versuche beim Menschen ergeben ein Verhältniss von 1 : 0,18 — 1 : 02

II.

Ueber die Aenderung des Verhältnisses von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel im Harn bei künstlicher Cystinurie.

Am 10. September 1884 begann die Fütterung des Hundes mit Chlorbenzol; er bekam eine einmalige Dosis von 15 gr, die er ohne jede Verdauungsstörung zu sich nahm. Während des Versuches blieb die Ernährung die gleiche; nur erhielt der Hund mehr Wasser als gewöhnlich. Im Befinden des Hundes wurde durch die Benzolfütterung keine merkliche Aenderung hervorgerufen.

Der Harn des folgenden Tages, dunkler gefärbt, von deutlichem Benzolgeruch, zeigte eine starke Linksdrehung der Polarisationsebene des Lichtes und lieferte

[1]) Salkowski l. c.

nach starkem Ansäuern mit Salzsäure den charakteristischen, sich allmählich bildenden crystallinischen Niederschlag der Mercaptursäuren. Sonstige abnorme Harnbestandtheile, wie Eiweiss, Gallenfarbstoff oder Gallen-Säuren wurden nicht bemerkt.

Die Aenderung der Schwefelausscheidung wird durch Tabelle III erläutert.

Tab. III.

Datum.	Drehung.	Harn-menge.	Spec. Ge-wicht.	Oxydirter Schwefel. (A)	Nicht oxydirter Schwefel. (B.)	Gesammt-Schwefel.	Ver-hältniss A : B.
13.Spt	5° L.-Dr.	340 cc	1.050	0.4552gr.	0.3223gr.	0.7775gr.	1 : 0.708
14. „	4° 10′	290 cc	1.010	0.1593 „	0.2599 „	0.4192 „	1 : 1.631
15. „	1° 40′	386 cc	1.036	0.1352 „	0.2187 „	0.3539 „	1 : 1.617
16. „	—	222 cc	1.037	0.0793 „	0.0884 „	0.1677 „	1 : 1.115
17. „	—	244	1.044	0.0955 „	0.1072 „	0.2027 „	1 : 1.122
18. „	—	240	1.045	0.262 „	0.132 „	0.394 „	1 : 0.503
19. „	—	272	1.042	0.311 „	0.156 „	0.467 „	1 : 0.501
20. „	—	314	1.043	0.2835 „	0.1413 „	0.4248 „	1 : 0.49
23. „	—	222	1.047	0.218 „	0.117 „	0.335 „	1 : 0.53

Es geht aus den angeführten Daten zunächst hervor, dass durch das Chlorbenzol ein erhöhter Zerfall von Eiweiss bewirkt wird. Demgemäss ist in der vermehrten Harnmenge die absolute Schwefelmenge gesteigert. Die vermehrte Ausscheidung ist am stärksten am ersten Tage nach der Fütterung mit Chlorbenzol, sie währt drei Tage, sinkt dann am vierten, um wieder allmählich anzusteigen und endlich am zehnten fast wieder zur Norm zurückzukehren.

Am auffallendsten ist jedoch die Aenderung des Verhältnisses von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel. Am ersten Tage nach der Benzolfütterung sind beide Arten von Schwefelverbindungen vermehrt, aber der nicht oxydirte Schwefel in höherem Grade als der oxydirte; daher ist schon an diesem Tage das alte Verhältniss stark zu Gunsten des nicht oxydirten Schwefels

geändert. An den folgenden sinken die Mengen des ausgeschiedenen oxydirten Schwefels unter die Norm; bis zum 5. Versuchstage dauert dieses Verhältniss an.

Auf der anderen Seite hält sich der nicht oxydirte Schwefel auf der Höhe und wird in dem dreifachen seiner normalen Menge ausgeschieden. Das alte Verhältniss von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel 1 : 0,38 ist vollkommen umgekehrt; an einzelnen Tagen beträgt die Menge des nicht oxydirten Schwefels fast das Doppelte des oxydirten.

Die Linksdrehung der Polarisationsebene des Lichtes dauert so lange, als die stärkere Ausscheidung des nicht oxydirten Schwefels anhält. Doch ist bemerkenswerth, dass sie während der ganzen Dauer des Versuches in abnehmender Grösse bestand; noch am zehnten Tage wurde sie constatirt. Leider gelang es nicht die Mercaptursäuren quantitativ zu bestimmen.

Das Ergebniss des Versuches steht in Widerspruch zu den Resultaten der früheren Beobachter.

Es besteht thatsächlich eine wechselseitige Beziehung zwischen oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel und zwar in der Art, dass die Ausscheidung des letzteren, also im vorliegenden Falle vornehmlich des Cystëins, auf Kosten des ersteren geschieht.

Es folgt demgemäss, dass unter normalen Verhältnissen das Cystëin zu Schwefelsäure umgewandelt wird.

In einem zweiten Versuch fand der erste nicht nur eine Bestätigung, sondern eine kräftige Stütze.

Wenn das gefundene Verhältniss zwischen oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel (Cystëin) wirklich bestand, so liess sich vermuthen, dass bei gesteigerter Cystinausscheidung der oxydirte Schwefel noch geringere Werthe annehmen würde. Diese Steigerung der Cystinausfuhr

wurde durch wiederholte Dosen von Chlorbenzol in steigender Menge erzielt.

Vor dem Beginne des Versuches wurde der Hund wieder auf die früher beschriebene gleichmässige Ernährung gebracht, die auch während des Versuches beibehalten wurde, nur mit der Abweichung, dass der Hund jetzt beliebige Wassermengen zu trinken bekam.

Wiederholten kleinen Dosen von Chlorbenzol folgte am 16. October eine Darreichung von 15 gr., die ohne Störung in der Verdauung des Thieres aufgenommen wurden.

Entsprechend dem ersten Versuche fand sich die Harnmenge vermehrt, diesmal aber um das Dreifache des ersten.

Wiederum ging die Ausscheidung von nicht oxydirtem Schwefel stark in die Höhe; seine Menge betrug 0,3 gr. mehr als im ersten Falle.

Eine entsprechende Steigerung des oxydirten Schwefels fand nicht statt.

Eine abermalige Dosis von 17 gr. Chlorbenzol führte nicht nur eine neue Steigerung des nicht oxydirten Schwefels herbei; zugleich trat eine Verminderung der Menge des oxydirten Schwefels auf, so dass die Menge des nicht oxydirten Schwefels das Dreifache des oxydirten betrug.

Die übrigen Erscheinungen dieses Versuches boten gegenüber denen des ersten Nichts Besonderes dar.

Auch in diesem Falle liess sich also nachweisen, dass mit der Vermehrung der Cystin-Ausfuhr eine Verminderung der Schwefelsäureproduction verknüpft ist.

Somit war indirect bewiesen, dass die normale Ausscheidung der Schwefelsäure auf Kosten des Cystin's oder Cystëin's geschieht, diese Substanzen demgemäss als intermediäre Produkte des Stoffwechsels anzusehen sind.

Tab. IV.

	Datum	Drehung	Harnmenge	Spec. Gewicht	Oxydirter Schwefel (A)	Nicht oxydirter Schwefel (B)	Gesammt Schwefel	Verhältniss A : B
	1884				gr.	gr.	gr.	
15 gr. C_6H_5Cl	17. Oct.	2° 20'	1240 cc	1.027	0.545	0.638	0.983	1 : 1.85
17 gr. C_6H_5Cl	18. „	3° 20'	792 cc	1.028	0.2175	0.6690	0.8865	1 : 3.08
—	20. „	2° 45'	390 cc	1.037	0.1633	0.3187	0.482	1 : 1.95

III.

Ueber die Schicksale des Cystëin's (Cystin's) im Organismus.

Durch die Güte des Herrn Professor Baumann ist es mir ermöglicht worden, auch die directe Beweisführung für die obige Behauptung zu bringen, indem ich einem Hunde Cystëin eingab und dessen Schicksal weiter verfolgte.

Wegen der Kostbarkeit der Substanz wurde ein kleiner Hund als Versuchsthier gewählt. Seine Nahrung bestand in der Darreichung von $^1/_4$ Kilo Fleisch und $^1/_2$ Liter Milch pro die.

Da die Harnabsonderung eine unregelmässige war, mussten die Harnmengen von je zwei Tagen zu Bestimmungen verwerthet werden.

Da für den Stoffwechsel Cystin und Cystëin jedenfalls gleichwerthig sind, das letztere aber durch seine grössere Löslichkeit sowie durch seine directeren Beziehungen zu den Mercaptursäuren von dem ersteren sich unterscheidet, wurde der Versuch mit dem Cystëin ausgeführt.

Nach Reduction von Cystin durch Zinn und Salzsäure nach dem von Baumann [1]) angegebenen Verfahren,

[1]) Baumann, Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. VIII, S. 299.

wurden 2.02 gr. Cystëin in salzsaurer Verbindung mit der Milch dem Hunde gegeben. Die Fütterung war von keinen Verdauungsstörungen gefolgt. Die Schwefel-Ausscheidung vor und nach der Fütterung erhellt aus der Tabelle.

Tab. V.

	Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	Oxydirter Schwefel (A)	Nicht oxydirter Schwefel (B)	Gesammt Schwefel	Verhältniss A : B
	1884			gr.	gr.	gr.	
2.02 gr. Cyst.	14. + 15. Nov.	186cc	1.044	0.3576	0.0984	0.456	1 : 0.275
	18. + 19. Nov.	152cc	1.059	0.801	0.264	1.065	1 : 0.329
	Control-Analyse	—	—	0.803	0.260	1.063	1 : 0.324
	20. + 21. Nov.	103	1.060	0.35	0.076	0.426	1 : 0.22

Wegen der Wichtigkeit des Versuches sind an den ersten Tagen nach Eingabe von Cystëin Controlbestimmungen ausgeführt worden.

Die Cystëinfütterung hat zunächst eine vermehrte Schwefelproduction zur Folge gehabt. Das Plus der Ausscheidung übertrifft die Menge des aus 2,02 gr. Cystëin zu berechnenden Schwefels (0,503 gr.) um 0,076.

Eine Erklärung hierfür liefert der Versuch nicht, wenn man nicht geneigt ist anzunehmen, dass durch Einführung von Cystëin lebhaftere Stoffwechselprocesse angeregt werden.

Jedenfalls entfallen für die durch Cystëin hervorgerufene Steigerung der Ausfuhr von Schwefel $^2/_3$ der Schwefelmenge auf den oxydirten und nur $^1/_3$ auf den nicht oxydirten; demgemäss hat auch das Verhältniss von oxydirtem zu nicht oxydirtem Schwefel keine Aenderung erfahren.

Die Steigerung des nicht oxydirten Schwefels hätte nun darauf beruhen können, dass das Cystëin zum Theil unverändert abgeschieden wäre, oder seine Zersetzungs-

produkte die Steigerung veranlasst hätte. Für den Nachweis des Cystëin's durch Kochen des Harnes mit Lauge und Bleilösung kam der Umstand zu Gunsten, dass sowohl vor als nach der Cystëinfütterung merkliche Mengen von unterschwefliger Säure nicht vorhanden waren. Das Resultat des Kochens mit Natronlauge und Bleilösung war ein negatives d. h. der Harn gab vor der Cystëinfütterung, wie nach derselben beim Kochen mit Bleilösung und Natronlauge nur eine Spur von Schwefelblei, die in beiden Fällen gleich gering erschien. Unverändert wird also kein merklicher Theil des Cystëin's abgeschieden.

Auch die Ansäuerung des Harnes und das Zufügen von einigen Tropfen Eisenchlorid ergab ein negatives Resultat. Also Rhodanverbindungen gehen aus dem Cystëin nicht hervor.

Durch eine besondere Bestimmung wurde festgestellt, dass die Aetherschwefelsäuren an der Steigerung der Schwefelsäureproduktion keinen Antheil hatten. Das Ergebniss dieses Versuches ist also folgendes:

Das Cystëin erfährt im Organismus in der Hauptsache eine Oxydation zu praeformirter Schwefelsäure; nur zum geringen Theil trägt sein Schwefelgehalt zu der Menge des nicht oxydirten Schwefels bei — bei Hunden etwa ein Drittel desselben —; welche Veränderung dieser Theil des Cystëin's erleidet ist unbekannt. Das Cystëin wird nicht unverändert ausgeschieden, wird auch nicht in Rhodanverbindungen zerlegt.

Meine Versuche führen also auf einem ganz neuen Wege zu dem Schlusse, dass das Cystëin (Cystin) ein intermediäres Stoffwechselprodukt ist, dass das Cystëin (Cystin) im Organismus des Fleischfressers unter normalen Verhältnissen eine wesentliche, vielleicht die hauptsächlichste Quelle der Schwefelproduction darstellt.

Neuerdings hat Stadthagen[1]) auf anderem Wege das nämliche Resultat erhalten beim Menschen in einem Falle von Cystinurie. Er hat zum ersten Mal der Bestimmung des Cystin's auch eine solche des Gesammtschwefels angereiht und gefunden, dass der nicht oxydirte Schwefel entsprechend der Menge des täglich ausgeschiedenen Cystin's vermehrt ist. Daneben hat er auch in Uebereinstimmung mit den früheren Forschern eine deutliche, wenn auch nicht erhebliche Verminderung der Schwefelsäureproduction während der Cystinurie constatirt.

Eine Verminderung der Harnsäureproduction bestand in seinem Falle nicht.

Somit fällt die alte Theorie von der Entstehung des Cystëin's aus Harnsäure.

Endlich ist es ihm gelungen an der Hand der eigenen und früheren Beobachtungen darzuthun, dass das Erscheinen des Cystin's im Harne weder aufzufassen ist als eine vermehrte Ausscheidung von schwefelhaltigen Produkten des Stoffwechsels, noch als ein Ersatz für solche schwefelhaltige Verbindungen, die normalerweise von anderen Organen zur Ausscheidung gelangen.

Somit war er angesichts der Beziehung des Cystin's zur Schwefelsäureausscheidung berechtigt zu folgern, dass das Cystin auf Kosten der Schwefelsäure im Harne erscheine.

Ehe ich zum zweiten Theile meiner Arbeit übergehe, möchte ich bei dieser Gelegenheit noch anführen, dass ein Fäulnissversuch die relative Beständigkeit des nicht oxydirten Schwefels gegenüber dem oxydirten erwiesen hat.

In der folgenden Tabelle sind die Werthe für den Gehalt des Harnes (vom Hunde) an oxydirtem und nicht oxydirtem Schwefel zuerst im frischen Zustande und dann nach fünfwöchentlicher Fäulniss enthalten.

[1]) Stadthagen. Virchow's Archiv. Bd. 100, S. 435.

Bei der Fäulniss wird Schwefelwasserstoff auf Kosten der Sulphate gebildet,

Tabelle VI.

Datum.	Spec. Gewicht.	Oxydirter Schwefel. (A.)	Nicht oxydirter Schwefel. (B.)	Gesammt-Schwefel.	Verhältniss A : B.
1884					
1. September.	1.044	0.228 gr.	0.086 gr.	0.314 gr.	1: 0.38
5. Oktober.	1.044	0.1734 „	0.0866 „	0.26 „	1: 0.49

IV.

Enthält der normale Harn Cystin oder Cystin ähnliche Verbindungen?

War somit das Schicksal des Cystin's im thierischen Organismus klargelegt, so gewann die Frage nach dem etwaigen normalen Vorkommen desselben ein erhöhtes Interesse, eine Frage, die von verschiedenen Autoren eine ganz verschiedene Beantwortung erhalten hat.

Ausgehend vom Gehalte des Harnes an nicht oxydirtem Schwefel und seiner Eigenschaft mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff zu liefern, wies Salkowski[1]) angesichts der geringen Mengen jener übrigen schwefelhaltigen Körper, die diese Reaction gemeinschaftlich mit dem Cystin liefern, auf den möglichen Zusammenhang des Cystin's mit dem durch die Schwefelmenge der übrigen Verbindungen nicht gedeckten Reste des nicht oxydirten Schwefels.

Sertoli bezweifelte die Vermuthung Salkowski's und hielt vielmehr eine organische schwefelhaltige Säure für den Hauptbildner des nicht oxydirten Schwefels Eine solche Säure ist von ihm jedoch nicht isolirt worden.

Andere Autoren wie Mauthner[2]) knüpften an die

[1]) Salkowski. Lehre vom Harne S. 161.

[2]) Mauthner, Zeitschrift für physiol.-Chemie Bd. VII. S. 225.

von Haas entdeckte Fähigkeit des Harnes, die Polarisationsebene des Lichtes nach links zu drehen, die Vermuthung, dass das Cystin, welches diese Eigenschaft in hohem Grade besitzt, normalerweise im Harn gelöst vorkomme.

Neuerdings hat Stadthagen[1]) dieser Annahme entgegengehalten, dass der Harn nach Behandlung mit Alcohol diese Fähigkeit einbüsst; da nun Cystin in Alcohol unlöslich ist, so kann das Cystin für die erwähnte Erscheinung, so meint Stadthagen, nicht verantwortlich gemacht werden

Hierbei ist doch zu bemerken, dass, wenn auch reines Cystin nicht in Alkohol sich löst, doch keineswegs das Cystin aus dem Harne durch Alkohol vollständig gefällt werden kann.

Ein weiterer Gegner der Salkowski'schen Annahme ist Külz[2]); gestützt auf seine Versuche an Menschen- und Rinderharne gelangte er zum Schlusse, dass Cystin im Harne normalerweise nicht vorkomme. Die neueste Behandlung hat die Frage durch Stadthagen[3]) erfahren: er ging von der Eigenschaft des Cystin's und ihm verwandter Körper aus, beim Kochen mit Alkali und Bleilösung Schwefelblei zu liefern.

Da seine Untersuchungen für die zu beschreibenden Versuche einigermassen von Bedeutung sind, so gehe ich auf sie näher ein.

Zunächt wies Stadthagen nach, dass die übrigen schwefelhaltigen organischen Verbindungen des Harnes durch ein ähnliches Verfahren kein Schwefelblei liefern. Soweit die Rohdanverbindungen in Frage kommen, auch bei Gegenwart reducirender Substanzen,

[1]) Stadthagen. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. IX. S. 137.
[2]) Külz. Marburger Sitzungsberichte 1875 S. 77.
[3]) Stadthagen l. c.

kann ich durch eigene Versuche seine Behauptungen bestätigen.

Stadthagen kochte eine bestimmte Harnmenge mit Alkali und Bleilösung resp. alkalischer Zinklösung, trennte vom gebildeten Niederschlage das Rhodanblei resp. Rhodanzink. Hierauf zerlegte er den Rückstand durch Säureeinwirkung und leitete den gebildeten Schwefelwasserstoff in eine Silberlösung.

Die Schmelzung des regelmässig erscheinenden dunklen Niederschlages in der Silberlösung mit Salpeter und nunmehrige Fällung mit Bariumchlorid ergaben zweimal negative Resultate, in 6 Fällen Mengen von Ba SO_4, die 0,3 mgr. Schwefel pro Liter Harn ergaben. Wenn diese Schwefelmengen dem Cystin angehören sollten — was nicht erwiesen ist, da sie auch Albuminkörpern entstammen könnten — führt Stadthagen aus, so kommt das Cystin nur in minimalsten Mengen im Harne vor und bildet jedenfalls nicht den Rest des nicht oxydirten Schwefels. Zum Ausgangspunkt einer Controlbestimmung benutzte Stadthagen weiterhin die Fähigkeit des Cystin's, nach Behandlung mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff zu liefern. Obwohl die Entwicklung von Schwefelwasserstoff nach der Angabe Baumann's[1]) sehr gering ist, so findet doch eine nachweisbare Entwickelung statt. Jedenfalls muss es doch als bedenklich bezeichnet werden, die Schwefelwasserstoff-Bildung von Cystin und Zink und Salzsäure zu einer analytischen Bestimmung zu verwerthen, da hierbei der quantitative Uebergang des Cystin's in Cystëin sicher nachgewiesen ist und die Schwefelwasserstoffentwickelung vielleicht nur auf eine Beimengung des Cystin's beruht, welche noch nicht bekannt ist.

---

[1]) Baumann l. c.

Wie bekannt giebt der normale Harn bei ähnlicher Behandlung ebenfalls Schwefelwasserstoff, desgleichen die Rhodanverbindungen. Entfernte nun Stadthagen die Rhodanverbindungen des die erwähnte Reaction gebenden Harnes, so verlor der Harn die Eigenschaft Schwefelwasserstoff zu bilden. Auch dieser Versuch bestimmte Stadthagen zum Schlusse; im normalen Harn kommt weder das Cystin, noch ein ihm ähnlicher Körper vor.

Wenn ich nun an eine abermalige Behandlung dieser Frage herantrat, so geschah es auf Grund von Beobachtungen, welche eine ganz neue Behandlung der vorliegenden Frage gestatten.

Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf alkalische Lösungen der verschiedensten Körper erhält man, wie Baumann gezeigt hat, Benzoylverbindungen, die in einzelnen Fällen durch ihre Löslichkeitsverhältnisse sich für analytische Nachweise eignen.

Eine erste Anwendung fand die neue Methode durch Baum[1]), der durch Schütteln einer alkalisch gemachten Glycocolllösung mit Benzoylchlorid Hippursäure darstellte.

Dem Glycocoll analog verhalten sich, wie Baum gezeigt hat, auch andere Amidosäuren. — Weiterhin gelangte das Verfahren zur Anwendung durch Diez[2]), der aus dem in Wein und Bier enthaltenen Glycerin durch Schütteln mit Benzoylchlorid Benzoesäure-Ester gewann. Er konnte durch diese Methode eine quantitative Bestimmung des Glycerin's in Getränken ausführen.

Neuerdings hat Baumann die Wirkung des Verfahrens auf die Amido-thio-Milchsäure erprobt und vermochte

[1]) Baum. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. IX, S. 465.
[2]) Diez. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. X.

einen der Hippursäure sich analog verhaltenden Körper zu gewinnen, den er Benzoylcystin benannt hat.

Durch die Güte des Herrn Professor Baumann bin ich ermächtigt aus seinen noch unveröffentlichten Untersuchungen Mittheilungen über diesen Körper zu machen, die für das Verständniss der zu beschreibenden Versuche unentbehrlich sind.

Die Constitution des Cystëin's und des zu diesem in naher Beziehung stehenden Cystin's sind nach Baumann[1]) durch folgende Formeln auszudrücken:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ COOH \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \begin{matrix} NH_2 \\ SH. \end{matrix}$$

Cystëin oder Amidothiomilchsäure.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ COOH \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \begin{matrix} NH_2 \\ S — \end{matrix} \qquad \begin{matrix} NH_2 \\ S \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \diagup\!\diagdown \begin{matrix} CH_3 \\ COOH. \end{matrix}$$

Cystin.

Wird Cystin in alkalischer Lösung mit der entsprechenden Menge von Benzoylchlorid geschüttelt, so wird ein in Wasser sehr schwer, in Alkohol leichter lösliches Natriumsalz des Benzoylcystin's gebildet, das in Blättchen crystallisirt.

Das Benzoylcystin wird durch Salzsäure oder durch Schwefelsäure aus reinem Natriumsalz abgeschieden; dabei erstarrt die ganze Flüssigkeit zu einer festen gelatinösen Masse.

Das Benzoylcystin ist eine starke Säure, in Wasser so gut wie unlöslich, in reinem und alkoholhaltigem Aether löst es sich ziemlich leicht auf, noch leichter in Alkohol. Aus der alkoholischen Lösung crystallisirt es in feinen Nadeln, welche warzen- oder krustenförmig vereinigt sind.

Das Benzoylcystin schmilzt bei 156—158°.

Beim Kochen mit starker Salzsäure wird es in Benzoesäure und Cystin gespalten.

---

[6]) Baumann l. c.

Die Analyse der trockenen Substanz ergab Werthe, welche genau der Formel des Benzoylcystin's entsprechen.

$C_{20}\ H_{20}\ S_2\ N_2\ O_6$

		Ber.	Gefunden.
C_{20}	= 240	53,57	53,4
H_{20}	= 20	4,46	4,74
S_6	= 64	14,28	—
N_2	= 28	6,25	6,05
O_6	= 96	21,43	
	448		

Die Constitution des Benzoylcystin's ist durch folgende Formel auszudrücken:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ COOH \end{array} \!\!\rangle C \langle\!\! \begin{array}{l} NH\ (COC_6\ H_5) \\ S \end{array}$$

$$\Big|$$

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ COOH \end{array} \!\!\rangle C \langle\!\! \begin{array}{l} S \\ NH\ (COC_6\ H_5) \end{array}$$

Die Ausbeute des Benzoylcystin's ist eine sehr gute; aus 1,0 gr. reinem Cystin wurden 1,7 gr. Benzoylcystin erhalten, während die Theorie 1,86 gr. erwarten lässt.

Beim Kochen mit Alkalien wird das Benzoylcystin, wie das Cystin unter Abspaltung von Schwefel völlig zersetzt, aber die Spaltung dauert wesentlich länger als bei reinem Cystin; man muss mindestens $^1/_2$ — $^3/_4$ Stunden kochen.

Der Umstand, dass das Benzoylcystin aus wässrigen Flüssigkeiten oder Niederschlägen durch Aether leicht aufgenommen wird und dadurch von den übrigen Harnbestandtheilen getrennt werden kann, lies diesen Körper für den Nachweis von kleinen Cystinmengen geeignet erscheinen.

Zunächst wurde ein Vorversuch gemacht, bei dem 10 mgr. Benzoylcystin 100 cc. frischen Urines zugesetzt wurden.

Nach starkem Ansäuern mit Salzsäure wurde die Flüssigkeit mit Aether ausgeschüttelt. Der ätherische

Rückstand in Natronlauge aufgenommen und mit Bleilösung versetzt, ergab nach $^1/_2$ stündigem Kochen auf dem Wasserbade einen deutlichen Niederschlag von Schwefelblei.

Löste man den schwarzen Niederschlag in concentrirter Salzsäure auf und kochte die Lösung im Reagenzglase, wobei man die sich entwickelnden Dämpfe über einen mit Bleilösung getränkten Fliesspapierstreifen streichen liess, so trat an dem Streifen eine dunkelschwarze Verfärbung auf, ein Beweis, dass thatsächlich Schwefelblei vorlag.

Hierauf machte ich Versuche an dem eigenen, frisch gelassenen Harn; derselbe gab beim Kochen mit Natronlauge und Bleilösung geringe Spuren von Schwefelblei, die in der oben angegebenen Weise als solche erkannt wurden.

Zu dem ersten Versuche benutzte ich 500 cc. Harn, die zunächst auf 150 cc. eingedampft wurden. Nach dem Zusatz von 70 cc. verdünnter Natronlauge und 10 gr. Benzoylchlorid wurde der Harn kräftig geschüttelt, wobei eine zu starke Erwärmung durch Abkühlung verhindert wurde. Nach einigem Stehen bildete sich etwas von einem weissen Niederschlage, während der Geruch des Benzoylchlorids sich verlor.

Hierauf wurde mit Schwefelsäure stark angesäuert, wobei der Niederschlag sich absetzte. Nun wurde die Flüssigkeit mit Aether mehrfach ausgeschüttelt; der Niederschlag löste sich vollkommen und der Harn nahm eine rosarothe Färbung an. Die sich bildende Emulsion liess sich durch Hinzufügen von noch mehr Aether und etwas Alkohol fast ganz beseitigen. Nach dem Verdunsten des Aetherauszuges verblieb ein harziger, reich mit Blättchen von Benzoesäure durchsetzter Rückstand. Er liess sich bis auf einen klebrigen, gelben Rückstand (Benzoylverbindungen von Kohlehydraten) in Natronlauge auflösen.

Kochte man diese Lösung nach dem Hinzufügen von einigen Tropfen Beiacetat im Wasserbade, so schied

nach $^1/_2$ — 1stündigem Kochen ein reichlicher Niederschlag von Schwefelblei aus.

Der nämliche Versuch mit der gleichen Menge des eingedampften Harnes wurde an drei auf einander folgenden Tagen wiederholt, stets mit dem gleichen Ergebniss. Nur zeigte sich die Menge des gebildeten Schwefelbleies sehr wechselnd.

Um geringe Zersetzungen, welche der Harn während des Abdampfens erleidet, auszuschliessen, nahm ich genau den gleichen Versuch an unverändertem, frischen Harn vor. Jedesmal war das Schlussergebniss ein Niederschlag von Schwefelblei.

Es haben diese Versuche alle übereinstimmend gezeigt, dass der normale Harn einen in geringen Mengen vorkommenden, mit der Zusammensetzung des Harnes an Menge wechselnden, schwefelhaltigen Körper enthält, welcher mit Benzoylchlorid eine dem Benzoylcystin ganz ähnlich sich verhaltende Verbindung liefert.

Um festzustellen, ob etwa ein Zuzammenhang des Rhodan's mit diesem Körper bestehe, wurden zu 100 cc. frischen Harnes ca. 0,5 gr. Rhodankalium hinzugefügt. Dieser Harn ergab bei der Behandlung mit Natronlauge und Benzoylchlorid von der in Aether löslichen schwefelhaltigen Substanz nicht mehr als der ursprüngliche Harn.

Die Reihe der Controlbestimmungen wurde damit eröffnet, dass 10 mgr. Benzoylcystin in alkalischer Lösung zu 100 cc. Harn hinzugefügt wurden. Gleichzeitig wurde an der gleichen Harnmenge desselben Tages eine Bestimmung ohne Hinzufügen von Benzoylcystin gemacht.

In beiden Fällen wurde Schwefelblei beim Kochen des Aetherauszuges mit Nathronlauge und Bleilösung erhalten, aber im ersten Falle erheblich mehr als im zweiten.

Nunmehr machte ich eine Controlbestimmung mit dem Cystin selbst. 10 mgr. reinen Cystin's in alkalischer Lösung wurden wiederum 100 cc. frischen Harnes hinzugefügt. Das übrige Verfahren war das des ersten Versuches.

Die Menge des schliesslich gebildeten Schwefelbleies wurde auf vorher gewogenen Filtern gesammelt und nach gründlichem Auswaschen mit siedendem Wasser, heissem Alkohol und Aether getrocknet und gewogen.

Die gleiche Bestimmung führte ich noch einmal an der gleichen Harnmenge desselben Tages aus ohne Hinzufügen von Cystin. Bei der Verarbeitung des Cystinharnes wurden 0,0135 gr. Schwefelblei gewonnen, in dem normalen Harn dagegen 0,0025 gr. Schwefelblei. Dem zugesetzten Cystin entsprechen 0,011 gr. Schwefelblei mit einem Schwefelgehalte von 1,06 mgr. Nach der Berechnung hätte man aus 10 mgr. Cystin 1,3 mgr. Schwefel erwarten sollen. Es zeugen diese Zahlen jedenfalls von der Empfindlichkeit und Genauigkeit des Verfahrens.

Die aus den beschriebenen Versuchen zu ziehenden Schlüsse sind demnach die folgenden:

1. Die Reaction des Benzoylchlorides auf Cystin ist eine sehr empfindliche und ist geeignet zum Nachweise kleiner Mengen von Cystin.

2. Der normale Harn enthält kleine Mengen von Cystin oder Cystin ähnlichen Körpern.

3. Die Mengen des Cystin's sind sehr wechselnd und nicht so beträchtlich, dass man Cystin in Substanz darstellen kann.

Anmerkung. Bei dieser Gelegenheit möge auf den oben angestellten Versuch der Cystin- resp. Cystëinfütterung hingewiesen werden, bei dem es sich zeigte, dass jedenfalls keine wesentlichen Mengen von Cystin unverändert im Harn zur Ausscheidung gelangen.

Es besteht somit in dieser Hinsicht ein gewisser Parallelismus zwischen Traubenzucker und Cystin; Traubenzucker erscheint auch regelmässig in sehr kleinen Mengen im Harne, während der in der Nahrung aufgenommene Traubenzucker innerhalb gewisser Grenzen keine Mehrausscheidung bedingt.

Das Ergebniss meiner Versuche steht aber im Gegensatz zu den Beobachtungen von Stadthagen, der Cystin im normalen Harn nicht nachweisen konnte.

Es scheint mir nicht zweifelhaft, dass diese Differenz eine Erklärung in dem Umstande findet, dass Stadthagen keine Trennung des Cystin's aus dem Harne machen konnte, sondern direct die ganze Menge auf Schwefelblei verarbeiten musste.

V.

Ueber die Ausscheidung des Schwefels unter dem Einflusse der Phosphorvergiftung.

Durch die Güte des Herrn Professor Kast habe ich zur Vervollständigung meiner Bestimmungen über die Ausscheidung des Schwefels an einem Versuche theilnehmen können, der den Stoffwechsel eines mit Phosphor vergifteten Hundes zum Gegenstande hatte.

Die ersten Untersuchungen über die Veränderung des Stoffwechsels nach Darreichung von Phosphor sind von Panum[1]) und Storch[2]) an hungernden Hunden ausgeführt worden. Trotz der durch den Hungerzustand hervorgerufenen, geringeren Ausscheidung von Stickstoff, fand sich nach der Vergiftung mit Phosphor eine über die Norm gesteigerte Ausscheidung desselben.

[1]) Panum. } Den acute Phosphorforgiftnung i toxikologisk,
[2]) Storch. } klinisk og forensisk Henseende. Kjobenhavn 1865. 8. 196 S.

Eine Erweiterung fanden diese Untersuchungen durch die sorgfältigen Bestimmungen von Schultzen und Riess[1]), die im Harne von Menschen nach der Vergiftung neben peptonartig sich verhaltenden, stickstoffhaltigen Substanzen, Oxymandelsäure und Fleischmilchsäure entdeckten.

Leucin und Tyrosin, deren Fehlen im Menschenharn Schultzen und Riess als charakteristisch für Phosphorvergiftung hielten und als differentialdiagnostisches Moment gegenüber der acuten Leberatrophie hinstellten, wurden in demselben zuerst von Wyss[2]) dann von Fränkel[3]) und neuerdings von Blendermann[4]) nach erfolgter Phosphorvergiftung gefunden.

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung verbunden mit dem Auftreten intermediärer Stoffwechselprodukte erhielt eine Erklärung durch Bauer[5]). Er fand, dass unter dem Einflusse der Phosphorvergiftung sowohl die Sauerstoff-Aufnahme als die Kohlensäure-Abgabe vermindert sind.

Fränkel[6]) glaubt aus seinen Beobachtungen über die Folgen der beschränkten Sauerstoffzufuhr auf eine Analogie dieses Zustandes mit der Phosphorvergiftung schliessen zu dürfen, weil in beiden Zuständen die Oxydationsprocesse darniederliegen.

Doch wäre es falsch, wollte man die alte Anschauung von der Wirkung des Phosphors zur Begründung dieses Verhältnisses anführen. Nicht dadurch wirkt der Phosphor deletär, dass er die zu seiner Oxydation nöthigen Sauerstoffmengen dem Körper entzieht und somit die normalen Oxydationsvorgänge beeinträchtigt, sondern es scheint vielmehr der Phosphor einen direct

[1]) Annalen der Charité. Bd. XV 1869.
[2]) Zeitschr. f. Heilkunde (Schweizer). Bd. 3, S. 321. 1864.
[3]) Fränkel. Berl. klin. Wochenschrift 1878. Nr. 19.
[4]) Blendermann. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. VII.
[5]) Bauer. Zeitschr. für Biologie. Bd. VII. S. 63.
[6]) Fränkel. Virchow's Archiv. Bd. 60, S. 1.

zerstörenden Einfluss auf den Lebensprozess des Zellenprotoplasma's auszuüben.

Die Versuchsergebnisse an Hunden wurden von Röhmann und Fränkel[1]) auch für Hühner bestätigt. Unter dem Einflusse der Phosphorvergiftung nimmt auch bei diesen die Stickstoff-Ausfuhr erheblich zu.

Den intermediären Stoffwechselprodukten der Säugethiere entsprechend, findet sich bei Vögeln eine stark vermehrte Ausscheidung von Harnsäure.

Sehr interessant ist die von denselben Forschern festgestellte Thatsache, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen besonders in den späteren Stadien der Phosphorvergiftung abnimmt.

Aus der neueren Litteratur ist die Arbeit von Blendermann[2]) hier zu erwähnen, weil in ihr zum ersten Mal die Schwefelausscheidung bei Phosphorvergiftung berücksichtigt ist.

Er fand die Schwefelsäure-Ausscheidung 6—7 Tage nach der Vergiftung verändert und zwar in der Art, dass die Aetherschwefelsäuren um das Vierfache ihrer relativen Ausscheidungsgrösse vermehrt sind.

Nicht unwichtig erscheint die Thatsache, dass Blendermann die Veränderung der relativen Schwefelausscheidung mit dem Auftreten von Leucin und Tyrosin gleichzeitig constatiren konnte.

In den von mir angestellten Versuchen ist das Verhältniss der Ausscheidung des Stickstoffs zu derjenigen des Schwefels in den verschiedenen Formen verfolgt worden.

Ein grosser, kräftiger Hund diente als Versuchsthier. Er befand sich in einem mit Blech ausgeschlagenen Zwangskäfig; der Boden war leicht geneigt, so dass der

[1]) Röhmann und Fränkel. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. IV, S. 439.

[2]) Blendermann l. c.

Harn vollständig erhalten wurde. Seine Nahrung bestand in 2 Pfd. Fleisch und 500 cc. Wasser täglich. Vor Eingabe des Phosphors sind fortlaufende Bestimmungen von Stickstoff und Schwefel am Harne des Hundes gemacht worden.

Die Stickstoffbestimmungen führte ich in je 10 cc. Harn nach der Kjedahlschen Methode aus; häufige Controlanalysen überzeugten mich von der Zuverlässigkeit des Verfahrens.

Tabelle VII.

Datum.	Harnmenge.	Oxydirter Schwefel.	Nicht oxydirter Schwefel.	Gesammt-Schwefel.	Verhältniss	Stickstoff.
23/VI.	170cc	0.121	0.057	0.178	1 : 051	
24/VI.	664cc	0.775	0.389	1.164	1 : 05	16.132
25/VI.	1000cc	0.824	0.528	1.352	1 : 064	32.9
26/VI.	760cc	1.076	0.5016	1.5776	1 : 046	19.5776
Mittel-Werthe		0.699	0.3689	1.0679	1 : 054	22.86

Die Tabelle VII enthält die gefundenen Werthe.

Die Zahlen für die Schwefelausscheidung sind sehr hoch, besonders die des nicht oxydirten Schwefels; dies dürfte jedoch der reinen Fleischnahrung zuzuschreiben sein.

Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich mich auf die im Anfang gegebenen Auseinandersetzungen über die normale Schwefelausscheidung beziehen.

Am 27./VI. 87 bekam der Hund eine Dosis von 0,85 gr. Phosphor in Fleisch gewickelt. Der Aufnahme des Giftes folgte kein Erbrechen.

Um ein bei Hunden nach Phosphorvergiftung durch Wasseraufnahme leicht bewirktes Erbrechen zu verhindern, bekam der Hund vom 27—28ten kein Wasser.

Von dem Tage der Phosphor-Aufnahme an verweigerte der Hund die Nahrung, trank jedoch Wasser mit Begierde. Bis zum 6/VII. dauerte diese Nahrungs-

verweigerung; vom 6ten—9ten inclusive nahm der Hund nur 1 Pfd. Fleisch täglich, hierauf wieder zwei Pfund und befindet sich jetzt wieder munter, obwohl er durch die Vergiftung stark an Gewicht und Kräften heruntergekommen ist.

Während des freiwilligen Hungerzustandes hatte sich das äussere Verhalten des Hundes wesentlich verändert. Während er früher wild und schwer zu bändigen war, nahm er nach der Vergiftung ein äusserst passives Verhalten an.

Die Wirkung des Phosphors konnte am ersten Tage nach der Vergiftung nicht bestimmt werden, da die Harnmenge von 10 h. Vormittags des 27ten bis um 10 h. Vormittags des 28ten nur 15 cc. betrug.

Der Harn war dunkel gefärbt, gallenfarbstoffhaltig, ohne Eiweiss. Beim Stehen bildete sich ein starkes Uratsediment.

Dagegen fand vom 28ten—29ten eine reichliche Absonderung von Harn statt, nachdem am 28ten das übliche Wasserquantum wieder gegeben wurde.

Es liessen sich schon an diesem Tage recht auffällige Veränderungen nachweisen.

Tabelle VIII.

Datum	Spec. Gewicht	Harnmenge	Oxydirter Schwefel	Nicht oxydirter Schwefel	Gesammt Schwefel	Verhältniss	Stickstoff.
29/VI.	1,046	740cc	1.420	0.5653	1.9853	1 : 039	32.566
30/VI.	1,050	1140cc	2.492	0.8937	3.3857	1 : 035	52.98
1/VII.	1,043	790cc	1.200	1.014	2.214	1 : 084	32.074
2/VII.	1.040	770cc	0.8624	0.658	1.5204	1 : 076	23.284
3/VII.	1,034	910cc					26.3992
4/VII.	1,033	830cc	0.7802	0.6507	1.4309	1 : 083	24.98
5/VII.	1,036	440cc	0.510	0.3361	0.8461	1 : 066	14.916
6/VII.	1.040	200cc	0.124	0.116	0.240	1 : 093	6.72
7 u. 8/VII.	1,038	860cc					40.2136
9/VIII.	1,040	250cc					11.375
10u.11/VIII.	1,048	900cc					42.948

Es zeigte sich zunächst eine Steigerung der Stickstoffausfuhr und eine ihm entsprechende des Schwefels. Aber die Steigerung der Schwefelproduction ist nicht gleichmässig auf beide Schwefelarten vertheilt. Während nämlich der oxydirte Schwefel fast um das Doppelte zunimmt, nimmt der nicht oxydirte Schwefel kaum um die Hälfte seiner früheren Ausscheidungsgrösse zu. Noch deutlicher erhellt diese Thatsache aus den am 30ten gefundenen Zahlen. An diesem Tage scheint die maximale Wirkung des Phosphors eingetreten zu sein. In Uebereinstimmung mit den Angaben Falck's[1]) findet sich zunächst eine Steigerung der Harnmenge.

Die Stickstoffausscheidung erreicht eine excessive Höhe; die Schwefel-Ausscheidung läuft vollkommen dieser parallel.

Aber der oxydirte Schwefel wird in dreifach grösserer Menge ausgeschieden als der nicht oxydirte. Von dem Gesammtschwefel enfallen $^2/_3$ auf den oxydirten Schwefel.

Am folgenden Tage findet sich die Stickstoffausscheidung noch immer gesteigert, dessgleichen die Schwefelausscheidung.

Die Vertheilung der Schwefelausscheidung auf den oxydirten und nicht oxydirten Schwefel hat sich aber ganz geändert.

Während der oxydirte Schwefel um die Hälfte abgenommen hat, hat der nicht oxydirte Schwefel noch zugenommen. Es hat somit der nicht oxydirte Schwefel eine Steigerung auf Kosten des oxydirten erfahren.

Am 5ten Beobachtungstage fand sich Eiweiss in grösserer Menge im Harn. Die Schwefelbestimmungen an den folgenden Tagen wurden nach vorheriger Entfernung des Eiweisses durch Kochen mit Essigsäure ausgeführt.

---

[1]) Falck. Archiv für experimentelle Pathologie Bd. XVII, S. 369.

Die Ergebnisse der nächsten Tage wiesen auf eine allmählige Abnahme des Stoffumsatzes. Bezeichnend ist, dass während die Ausscheidung des oxydirten Schwefels unter die Norm fällt, der nicht oxydirte Schwefel sich nicht nur relativ, sondern zunächst auch absolut gesteigert zeigt.

Am 7/VIII. beginnt die Reconvalescenz des Hundes.

Die Resultate dieser Untersuchungsreihe sind also die folgenden:

In Uebereinstimmung mit den früheren Beobachtern konnte auch ich eine gesteigerte Stickstoffausscheidung während der Phosphorvergiftung beobachten. Das Maximum der Ausscheidung von Stickstoff fällt nicht unmittelbar auf den Tag nach der Vergiftung.

Die Gesammtschwefelausscheidung steigt und fällt genau den Schwankungen der Stickstoffausscheidung entsprechend. Das Verhalten der Schwefelausscheidung lässt es wahrscheinlich erscheinen, dass man zwei Stadien der Phosphorvergiftung zu unterscheiden hat. In dem ersten geht mit den stärkeren Stoffwechselprocessen Hand in Hand ein stärkerer Oxydationsprocess. Während der Dauer desselben ist der oxydirte Schwefel absolut und relativ vermehrt.

Im 2ten Stadium erscheinen die Oxydationsprocesse geschwächt. Der oxydirte Schwefel ist absolut und relativ vermindert, während der nicht oxydirte Schwefel zunächst absolut, später nur relativ vermehrt ist.

Mit dieser Auffassung stehen in Einklang, erstens die Thatsache, dass intermediäre Stoffwechselprodukte erst in dem späteren Stadium der Phosphorvergiftung zur Beobachtung gelangen (Blendermann l. c.), zweitens die Beobachtungen von Röhmann und Fränkel, nach denen der Gehalt des Blutes an Blutkörperchen erst allmählig, später rapid abnimmt.

Von einer nachtheiligen Wirkung der Inanition auf die Oxydationsprozesse kann angesichts der Befunde von Röhmann und Fränkel[1]) nicht gedacht werden. Sie vermochten während derselben keine Aenderung an körperlichen Elementen im Gehalte des Blutes wahrzunehmen.

Für den nicht oxydirten Schwefel hat auch Falck[2]) eine Wirkung der Inanition ausgeschlossen.

Weiterhin ist in dem vorliegenden Fall bemerkenswerth, dass unmittelbar nach der Phosphorfütterung die Nahrungsaufnahme verweigert wurde. Auffallend ist endlich die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen eine Phosphordosis von 0,85 gr., von welcher trotz der schweren Vergiftungserscheinungen das Thier sich völlig erholt hat.

Es blieb noch übrig festzustellen, ob bei der vermehrten Ausscheidung des nicht oxydirten Schwefels bei der Phosphorvergiftung das Cystin betheiligt sei.

Ein Vorversuch lehrte, dass auch im Hundeharn, aus dem durch Kochen mit Salzsäure die unterschweflige Säure getilgt ist, durch Behandlung mit Benzoylchlorid und Natronlauge eine in Aether leicht lösliche schwefelhaltige Säure, welche, wie Benzoylcystin sich verhält, erhalten wird.

100 cc. des Phosphorharnes wurden zunächst mit Salzsäure gekocht, mit Benzoylchlorid versetzt und unter Abkühlen bis zum Verschwinden des Geruches von Benzoylchlorid geschüttelt. Dann wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Aether extrahirt.

Der ätherische Rückstand in Natronlauge gelöst ergab beim Kochen mit Bleilösung einen reichlichen Niederschlag von Schwefelblei. Das Gewicht desselben betrug 0,011 gr. Diese Menge Schwefelblei entspricht

[1]) Röhmann und Fränkel l. c.

[2]) Falck. Beiträge zur Physiologie etc. Stuttgart 1875. S. 107.

fast 10 mgr. Cystin. Die Harnmenge an diesem Tage betrug 200 cc. mit einem Gehalte an nicht oxydirtem Schwefel gleich 0,116 gr. Stammte nun das gefundene Schwefelblei vom Cystin, so wären in diesem Harne etwa 20 mgr. Cystin gewesen mit einem Schwefelgehalte von etwa 2 mgr.

Eine ähnliche Bestimmung am normalen Harne eines viel kleineren Hundes ergab in 100 cc. Harn nur 2 mgr. Schwefelblei.

Es scheint somit das normal im Harn vorkommende Cystin in den späteren Stadien der Phosphorvergiftung gesteigert zu sein.

Die Vermehrung des Cystin's im Phosphorharne bestimmte mich zu dem Versuche, das Cystin aus dem Harne rein zu gewinnen.

Das Verfahren war analog dem oben beschriebenen zum Nachweise des Cystin's im normalen Harn.

600 cc. Harn wurden mit 150 cc. verdünnter Natronlauge und 50 gr. Benzoylchlorid versetzt, mit Schwefelsäure stark angesäuert und dann wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, Der ätherische Rückstand liess sich nur unvollkommen in Lauge auflösen.

Aus der alkalischen Lösung fiel nach Ansäuern mit Salzsäure ein dichter Niederschlag, in dem beim Kochen mit Bleilösung und Natronlauge ein reichlicher Niederschlag von Schwefelblei entstand. — Die Hauptmasse des Niederschlages bestand aus Benzoesäure. Zur Trennung derselben von dem etwa vorhandenen Benzoylcystin wurde der Niederschlag wiederholt in Natronlauge aufgelöst und wieder durch Salzsäure ausgefüllt. Der Nachweis des Schwefels im Niederschlag gelang bei jeder Prüfung.

Dennoch war das Benzoylcystin nicht zu gewinnen Die Erklärung hierfür liegt wohl zunächst darin, dass

durch das wiederholte Lösen in die viele Liter bemessende Wassermenge etwas von dem Benzoylcystin verloren geht.

Die Trennung des Benzoylcystin's von der Benzoesäure bildet also die erste Schwierigkeit.

Dann geht in die Natronlauge auch der veränderte Harnfarbstoff über und ist auf keine Weise aus der Lösung zu entfernen. Die genauere Kenntniss des Benzoylcystin's und seiner Eigenschaften dürfte jedoch diese Schwierigkeit beseitigen.

Herrn Professor Baumann spreche ich hiermit meinen wärmsten und aufrichtigsten Dank aus für das freundliche Interesse, das er der Entwickelung meiner Arbeit zu Theil werden liess.